Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik
Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. K.-H. Vosteen

Untersuchungen zur Wirkung eines cerebral dilatierenden Alphareceptorenblockers (Nicergolin) auf das Innenohr

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Rainer Laskawi

1981

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. K. -H. Vosteen

Untersuchungen zur Wirkung eines cerebral dilatierenden Alphareceptorenblockers (Nicergolin) auf das Innenohr

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.

Der Medizinischen Fakultat der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

RAINER LASKAWI

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:Prof.Dr.Straßburg

Referent
gez:Prof.Dr.Morgenstern

Korreferent
gez:Prof.Dr.G.Arnold

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A)	Einleitung	3
B)	Methodik	5
C)	Ergebnisse	10
D)	Diskussion	22
E)	Zusammenfassung	31
F)	Literaturverzeichnis	32
G)	Lebenslauf	36

A) Einleitung

Bei der Pathogenese von Innenohrerkrankungen gewinnen Veränderungen des Ionenmilieus, wie Veränderungen der Chlorid-, Natrium-und Kaliumkonzentration in den verschiedenen Räumen des Cortischen Organs, zunehmend an Bedeutung.
Für die Aufrechterhaltung der physiologischen Elektrolytkonzentrationsdifferenzen im Innenohr sind sowohl aktive, d.h. sauerstoffabhängige Ionentransportvorgänge als auch passive Mechanismen (Diffusion) nachgewiesen. (Sellick und Johnstone, 1975).

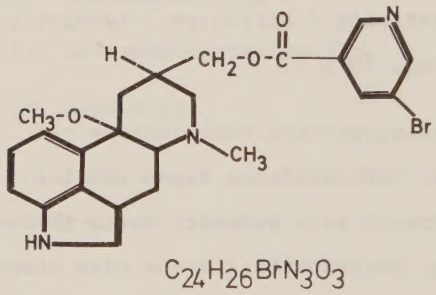
Eine Änderung der physiologischen Verhältnisse ist grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen möglich:

1. Der Sauerstoffverbrauch kann entweder durch Erhöhung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz oder durch Erhöhung der Durchblutung gedeckt werden.
2. Außerdem ist eine direkte Beeinflussung des Elektrolyttransportes an der Zelle selbst, d.h. Beeinflussung des Sauerstoffverbrauches im Sinne einer selektiven Blockade bestimmter Transportvorgänge im Cortischen Organ möglich.

Unter diesen Gesichtspunkten ist der α - Receptorenblocker Nicergolin (Sermion) , der bei der Behandlung von Ohrgeräuschen, Schwindel, fluktuierendem Gehör sowie plötzlichem Hörverlust therapeutisch empfohlen wird (Gadea 1979, Haguenauer 1976, Senechal 1975), von Interesse.
Er verhindert durch selektive kompetetive Hemmung der α - adrenergen Receptoren eine Vasokonstriktion durch Catecholamine. Abbildung 1 verdeutlicht die Strukturformel der Substanz Nicergolin.

Für die klinische Behandlung wird initial eine Dosis von 30 mg pro Tag empfohlen. Die Erhaltungsdosis wird von Autor zu Autor verschieden angegeben (15 - 60 mg/die über Zeiträume von 1 - 3 Monaten).

NICERGOLIN (Sermion)



$C_{24}H_{26}BrN_3O_3$

Abb. 1: Strukturformel des α - Receptorenblockers Nicergolin (Sermion)

Der Effekt der Substanz besteht in einer Steigerung der cerebralen Durchblutung um 20 - 40 % des normalen Blutflusses (Iliff, Du Boulay, 1979).

Ziel dieser Arbeit soll sein zu untersuchen, ob eine α - Receptorenblockade auch am Innenohr nachweisbar ist und ob die klinischen Ergebnisse bei der Behandlung von Innenohrkrankheiten hierdurch erklärt werden können.

B) Methodik

1. Herstellung der Lösung:

Die verwendete Substanz Nicergolin (Sermion) stand als Reinsubstanz zur Verfügung. Sie wurde in 1 % Weinsäure gelöst, die allein nach mehrmaliger Kontrolle keinen Effekt auf das DC - Potential zeigte. Vor jedem Versuch wurde ein frischer Lösungsansatz hergestellt.

Die Applikation der Substanz erfolgte intravenös über einen für die Versuchsdauer in die Vena jugularis gelegten Katheter.

2. Präparation der Tiere:

Die Versuche wurden an insgesamt 21 farbigen Meerschweinchen beiden Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 200 und 300 g durchgeführt. Das Gehör wurde vor jedem Versuch durch Auslösung des Preyer´schen Ohrmuschelreflexes geprüft. Zur Narkose wurde Urethan 25 % in einer Dosis von 0,6 ml/100 g intraperitoneal appliziert. Die Spontan - atmung blieb erhalten.

Die Fixierung der Tiere erfolgte in Rückenlage auf einem auf 37 $^{\circ}$ C thermostatierten Operationstisch.

Durch kontinuierliche Messung der Rektaltemperatur mittels eines Thermoelementes der Firma Bayley Modell BAT 8 war eine ständige Kontrolle der Temperatur möglich. Der Kopf der Tiere konnte mit Hilfe einer Haltevorrichtung in die gewünschte Lage gebracht und fixiert werden, wodurch Kopfbewegungen auf ein Minimum reduziert werden konnten.

Nach Tracheotomie und Legen des venösen Katheters erfolgte die Durchtrennung des die Bulla bedeckenden Muskels von ventral aus.
Der Knochen der Bulla wurde breit entfernt, so daß die Cochlea gut sichtbar wurde. Unter dem Stereo - Operationsmikroskop erfolgte mit Hilfe einer vorher maximal gespitzten Nadel von 40 µm Durchmesser die Präparation eines kleinen Loches in Höhe der durch einen schmalen Streifen sichtbaren Stria vascularis der 3. Schneckenwindung. Dies verdeutlicht Abb. 2.

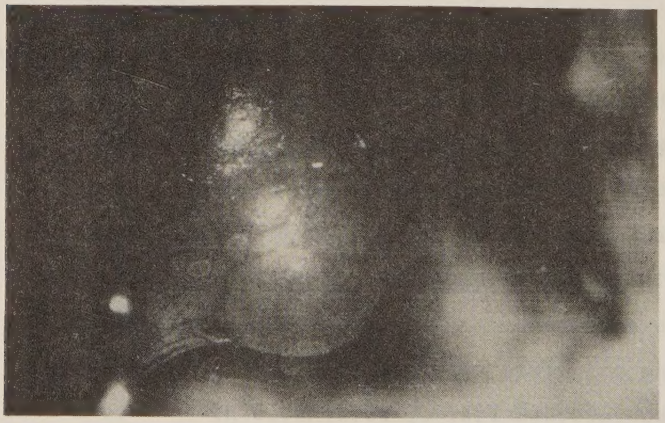


Abb. 2: Cochlea des Meerschweinchens durch das Stereo-Operationsmikroskop betrachtet (rechts im Hintergrund das Trommelfell und die Gehörknöchelchen)

Durch dieses Loch wurde die Elektrode mit Hilfe eines Mikromanipulators der Firma Leitz eingeführt.

3. DC - Potentialmessung:

I) Herstellung der Elektroden

Es wurden zur Herstellung der Elektroden Glaskapillaren der Firma Hilgenberg verwendet, die einen Außendurchmesser von 1,5 mm und einen Innendurchmesser von 0,86 mm aufwiesen und aus Bor - Silikat - Glas mit Filament bestanden. Die zugeschnittene Kapillare wurde mit absolutem Alkohol gespült und anschließend wurden die Kapillaren bei 200 ^{o} C für zwei Stunden getrocknet. Die so vorbereitete Glaskapillare wurde nun mit Hilfe des Kapillarziehgerätes der Firma Albrecht Instrumente Modell GA - 01286 - A/B gezogen. Nach Füllen der Elektrode mit 2,7 molarer KCL - Lösung konnte diese zur DC - Potentialmessung benutzt werden.

II) Meßapparatur

Die Elektrode war mit einem DIFFERENTIAL ELECTROMETER Modell 604 der Firma Keithley Instruments verbunden. Die Aufzeichnung erfolgte mit einem 3 - Kanal - Kompensationsschreiber der Firma Rikadenki. Zur Bestimmung der Basislinie befand sich die Spitze der Elektrode in dem auf der Oberfläche der Cochlea vorhandenen Flüssigkeitsfilm. Die Basislinie wurde am Ende jedes Versuches neu eingestellt und kontrolliert.

Der Widerstand der Elektroden betrug durchschnittlich 30 MΩ, das Diffusionspotential der Elektrode war kleiner als 5 mV. Abb.3 zeigt den Arbeitsplatz mit der Meßapparatur.

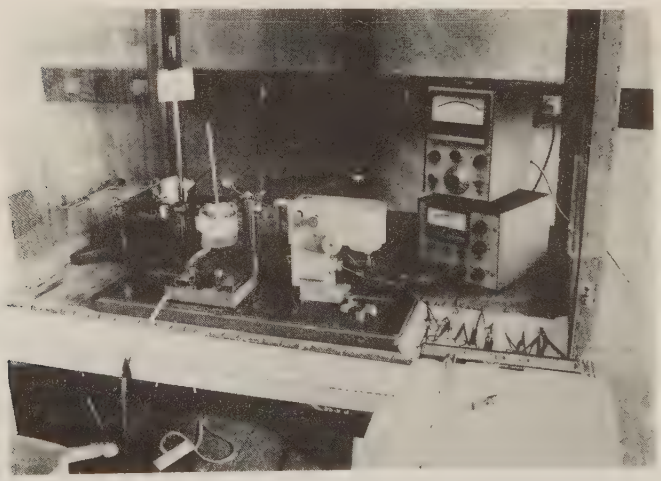


Abb. 3: Arbeitsplatz

Zu sehen ist:

a) thermostatierter Operationstisch

b) Elektrodenhalter und Mikromanipulator der Firma Leitz

c) rechts davon ein DIFFERENTIAL ELECTROMETER Modell 604 der Firma Keithley Instruments

d) im Vordergrund: 3-Kanal-Kompensationsschreiber der Firma Rikadenki

4. Messungen, die an Hunden vorgenommen wurden

Die Versuche wurden an Chloralose/Urethan narkotisierten Hunden durchgeführt. Es wurden Dosen von 0,42 mg/kg Nicergolin intravenös appliziert. Folgende Parameter wurden registriert: EKG, Druck in der Aorta ascendens, mittlerer Aortendruck, Druck im linken Ventrikel, dp/dt, der zentrale Venendruck und der pCO_2 alveolär.

5. DC - Potentialmessung während der Gabe von reinem Sauerstoff

Um den atemunabhängigen Effekt von Nicergolin zu analysieren, erfolgten DC - Potentialmessungen bei Gabe von reinem Sauerstoff über die bei der Tracheotomie gelegte Kanüle. Als Kontrolle diente der sofortige Abfall des DC - Potentials nach Gabe von Stickstoff.

6. Histologie

Für die histologische Untersuchung wurden je vier Tieren Dosen von 0,25 mg/kg sowie 0,8 mg/kg intravenös verabreicht. Die Cochleae wurden (näheres siehe W.Arnold et al 1978) nach einer Stunde mit 6,4 % Glutaraldehyd fixiert und anschließend entnommen.

Die Präparate wurden licht, - elektronen- und raster-elektronenmikroskopisch untersucht.

C) Ergebnisse

1. DC - Potential nach Applikation der Substanz Nicergolin

An insgesamt 13 Meerschweinchen wurden Dosen zwischen 0,25 - 1 mg/kg intravenös injiziert. Ein Eigeneffekt der Weinsäure wurde durch mehrmalige intravenöse Gabe ausgeschlossen.

Tabelle 1 verdeutlicht den Effekt einer intravenösen Injektion von Nicergolin auf das DC - Potential und Atmung.

Dosis mg/kg	n	Potential-abfall in mV	Atem-depression	Zeitpunkt d. Abfalls Min.
0,25	2	5 / 30	ø / +	0,6/0,6
0,30	1	3	ø	2,4
0,42	1	4	ø	1,8
0,50	3	4/94/90	ø/+/++	1,8/1,5/2,4
0,60	1	3	+	1,2
0,80	2	70/10	+++/+	0,9/2,4
1,00	3	90/75/70	+++/+++/+++	0,6/1,5/0,6

Tabelle 1: Die Wirkung von Nicergolin auf das DC - Potential der Endolymphe

+ = gering ++ = mittel +++ = stark

ø = kein Effekt

Die Versuche zeigten in einer Dosis von 0,25 - 0,42 mg/kg einen geringen Abfall des DC - Potentials mit anschließender Erholung. Der Abfall des DC - Potentials trat nach 0,6 - 2,4 Minuten ein. Bei einem Tier fiel eine geringe Atemdepression auf. Den Effekt von Nicergolin in einer Dosis von 0,5 - 1 mg/kg soll Abbildung 4 verdeutlichen.

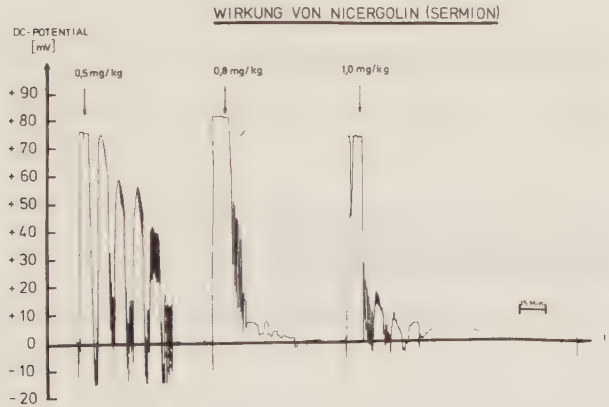


Abb. 4: Originalregistrierung des endocochleären DC - Potentials in der 3. Schneckenwindung nach Injektion von 0,5, 0,8, und 1 mg/kg. Die Ordinate zeigt das DC - Potential, die Abszisse die Zeit in 3 verschiedenen Experimenten an.

Im linken Teil der Abbildung ist der Effekt auf das DC - Potential nach Injektion von 0,5 mg/kg wiedergegeben. Das DC - Potential sinkt nach 2,4 Min. ab. Außerdem erkennt man die mehrmalige Erholung desselben auf niedrigerem Niveau in Abhängigkeit von der Änderung der Atmung des Tieres. Bei Atemstillstand war ein sofortiger Abfall des DC - Potentials registrierbar. Eine Erhöhung der Dosis auf 0,8 bzw. 1 mg/kg führte - rechter Teil der Abbildung - zu einer wesentlich geringeren Erholung des DC - Potentials bei gleichzeitig deutlich werdender Atemdepression. Der Abfall des DC - Potentials trat bei 0,8 mg/kg nach 2,4 Min., bei 1 mg/kg nach 1,5 Min. ein.

Zusammenfassend ergibt sich beim Meerschweinchen:

1. In einer Dosis von 0,25 - 0,42 mg/kg war nach intravenöser Gabe von Nicergolin ein geringer DC - Potentialabfall mit anschließender Erholung desselben zu verzeichnen.
2. In einer Dosis von 0,5 - 1 mg/kg war ein mit ansteigender Dosis konstant bleibender DC - Potentialabfall sowie eine stärker werdende Atemdepression feststellbar.
3. Der Zeitpunkt des DC - Potentialabfalles trat innerhalb eines Zeitraumes von 0,6 bis 2,4 Minuten ein.

Nach diesen Ergebnissen war die Frage zu beantworten, ob Nicergolin primär am Innenohr angreift, oder ob der gemessene Abfall des DC - Potentials indirekt zustande kommt. Dies konnte durch Messung von verschiedenen Herz - Kreislauf - und Atemparametern geschehen.

2. Wirkung von Nicergolin am narkotisierten Hund

Die Versuche wurden an insgesamt 6 narkotisierten Hunden beiden Geschlechts durchgeführt, wobei bei 4 spontan atmenden Hunden kontinuierlich der endexpiratorische pCO_2 alv. aufgezeichnet wurde. Das Gewicht der Tiere betrug durchschnittlich 20 kg. Die Art der Veränderungen während der Dauer eines Versuches ist in Abbildung 5 wiedergegeben.

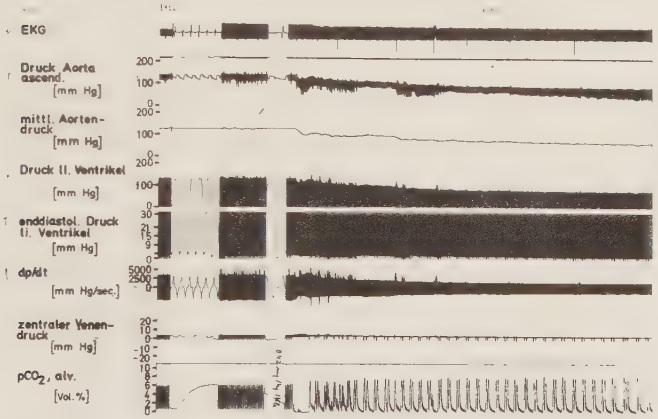


Abb. 5: Originalregistrierung der Parameter (von oben nach unten) EKG, Druck Aorta ascend., mittl. Aortendruck, Druck im linken Ventrikel, enddiastolischer Druck li. Ventrikel, Druckanstiegsgeschwindigkeit i. li. Ventr.(dp/dt), zentraler Venendruck, pCO_2 alv. nach intravenöser Gabe von 0,42 mg/kg Nicergolin

Bei dem durch Abbildung 5 wiedergegebenen Experiment konnten folgende Veränderungen nach Gabe von 0,42 mg/kg festgestellt werden: Der Druck der Aorta ascendens und der mittlere Aortendruck fielen um 45 bzw. 40 mm Hg.
Parallel dazu fiel der Druck im linken Ventrikel und die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel. Der enddiastolische Druck blieb konstant. Der zentrale Venendruck zeigt im abgebildeten Experiment keine Veränderung.

Besonders hingewiesen sei auf die Veränderung des endexpiratorischen pCO_2 alveolär, der auf dem letzten Kanal der Versuchsregistrierung aufgezeichnet wurde.
Nach intravenöser Injektion von 0,42 mg/kg wurde die Atmung des Versuchstieres irregulär, und der endexpiratorische pCO_2 stieg um durchschnittlich 2 Vol %, was einem Anstieg auf maximal 56 mm Hg entspricht.
Eine Zusammenstellung der Veränderungen der vorher erwähnten Parameter zeigt Tabelle 2, in der die Versuchsergebnisse aller 6 narkotisierten Hunde zusammengestellt sind.

Tier	1	2	3	4	5	6
Dosis mg/kg	0,25	0,5	0,42	0,42	0,42	0,42
P Aorta ascend. ↓ mm Hg	6	44	44	40	45	100
P Aorta mittl. ↓ mm Hg	4	28	30	36	40	64
P li. Ventr. mm Hg ↓	0	52	30	40	30	70
P li. Ventr. enddiast. mm Hg	0	0	0	0	0	21
dp/dt mm Hg/sec ↓	500	1000	1250	1750	1250	1875
zentr. Venendruck mm Hg	0	- 3	-3	0	0	+11
pCO_2 alv. ↑ Vol%	/	/	0,6	1	2	1

Tabelle 2: Maximale Differenz der gemessenen Werte vor und nach Applikation von Nicergolin. Die Pfeile markieren die Richtung der Veränderungen.

Für die Gesamtheit der untersuchten Tiere ist bezüglich der Atemfrequenz festzustellen, daß bei 3 Tieren die Frequenz unmittelbar nach Injektion der Substanz stieg, bei einem Tier sich jedoch verlangsamte. Weiterhin ist zu ergänzen, daß Tier Nr. 6 an einer Kardiomyopathie litt.

Zusammenfassend ergaben die Hundeversuche:

1. Bei allen 6 Versuchstieren fiel nach Gabe von Nicergolin der Druck der Aorta ascendens. Es wurden Werte zwischen 6 und 100 mm Hg erreicht.
2. Bei allen 6 Versuchstieren fiel der mittlere aortale Druck nach Applikation von Nicergolin. Es wurden Werte zwischen 4 und 64 mm Hg beobachtet.
3. Bis auf Tier Nr. 1 fiel bei allen Hunden der Druck im linken Ventrikel ab. Es fanden sich Werte zwischen 30 und 70 mm Hg.
4. Bis auf Tier Nr. 6 blieb bei allen untersuchten Hunden der enddiastolische Ventrikeldruck konstant.
5. dp/dt_{max} fiel in allen Fällen ab. Der Abfall betrug 500 bis 1875 mm Hg/sec..
6. Der zentrale Venendruck fiel bei zwei Tieren ab, bei einem stieg er an und bei dem Rest der Tiere war keine Änderung ersichtlich.
7. Der endexpiratorische pCO_2 alv. stieg in allen untersuchten Fällen an. Dabei wurden Anstiege von 0,6 bis 2 Vol % beobachtet.

3. Ergebnisse der DC - Potentialmessungen während der Beatmung der Versuchstiere mit reinem Sauerstoff

Da die Ergebnisse der Versuche an narkotisierten Hunden eine Erhöhung des endexpiratorischen pCO_2 alv. in einem Dosisbereich von 0,42 mg/kg zeigten, stellte sich die Frage, ob der Abfall des DC - Potentials einen rein auf Atemdepression beruhenden Effekt darstellte. Die Tiere wurden kurz nach Eintreten des DC - Potentialabfalles mit reinem Sauerstoff über die bei der Tracheotomie gelegte Kanüle beatmet.

Im Anschluß daran erfolgten Versuche, bei denen weitere Gaben der gleichen Dosis am selben Versuchstier stattfanden, wobei jedoch schon während der wiederholten Injektion eine O_2 - Beatmung stattfand.
Der O_2 - unabhängige Effekt der Etacrynsäure diente als Kontrolle.
Die Versuche wurden an insgesamt 8 Meerschweinchen durchgeführt, wovon je 4 Tiere die Dosis von 0,8 bzw. 1,0 mg/kg erhielten.
Einen typischen Kurvenverlauf nach Injektion von 1 mg/kg zeigt Abbildung 6.

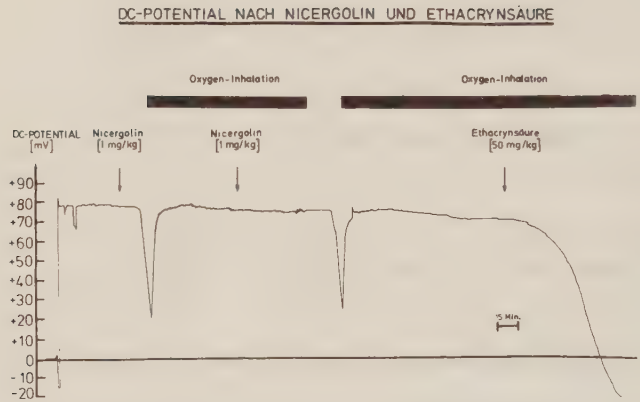


Abb.6: Originalregistrierung der DC- Potential-messung mit O_2 - Beatmung bei Applikation von 1 mg/kg Nicergolin. Die Ordinate gibt den Wert des DC - Potentials, die Abszisse die Zeit wieder.

Das DC - Potential fällt nach Injektion von Nicergolin ab. Nach Gabe von reinem Sauerstoff stellt es sich rasch auf das vorher vorhandene Niveau ein. Unter bestehender Sauerstoffbeatmung konnte kein Effekt nach Gabe der gleichen Dosis Nicergolin festgestellt werden. Bei Atmung von normaler Luft fällt das DC - Potential erneut ab und erholt sich ein zweites Mal bei O_2 - Beatmung. Als Kontrolle wurde Etacrynsäure unter den gleichen Bedingungen verwendet; die Senkung des DC - Potentials war hierbei unverändert.

Zusammenfassend ist festzustellen:

1. Bei allen 8 Versuchstieren trat nach Nicergolin ein Abfall des DC - Potentials ein.
2. Bei allen Versuchstieren war eine unmittelbare Erholung des DC - Potentials nach O_2 - Beatmung zu beobachten.
3. Wenn die O_2 - Beatmung auf Beatmung von normaler Luft umgestellt wurde, fiel das DC - Potential in allen Fällen ab.
4. Nach erneuter Applikation der gleichen Dosis unter Sauerstoffbeatmung war kein Abfall des DC - Potentials festzustellen.
5. Der Abfall des DC - Potentials nach Umstellung der Atmung auf normale Luft trat in durchschnittlich ca. 1,1 - 2 Minuten ein.
6. Der Abfall des DC - Potentials nach Gabe von Etacrynsäure in einer Dosis von 50 mg/kg trat sowohl unter O_2 - Atmung als auch unter Luftatmung ein.

4.Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Es wurden bei den morphologischen Untersuchungen Dosen von 0,25 - 0,8 mg/kg verwandt.
Die Prüfung eines direkten Wirkmechanismus bezüglich der morphologischen Veränderungen konnte durch den Vergleich von Nicergolin mit Etacrynsäure ergänzt werden.
Während nach Gabe von Etacrynsäure in einer Dosis von 60 mg/kg Schäden an den Intermediärzellen der Stria vascularis sowie ein interstitielles Ödem auftraten, zeigen die Marginalzellen einen Verlust ihrer Mikrovilli und wölben sich in den Endolymphraum vor.
Diese Veränderungen sind bereits nach 3 Std. im Rückgang begriffen. Der morphologische Vergleich mit der als Schleifendiuretikum bekannten Etacrynsäure zeigt, daß nach Gabe von Nicergolin im Dosisbereich zwischen 0,25 - 0,8 mg/kg keine solchen - auf einem direkten Wirkungsmechanismus beruhenden Veränderungen - auftreten.
Im Gegensatz zu Etacrynsäure fand sich kein Schwund der Mikrovilli der marginalen Striazelle, das interstitielle Ödem fehlte, und auch Schäden an der Intermediärzelle der Stria vascularis konnten nicht beobachtet werden.
Schwellungen der Mitochondrien wie nach akuter und chronischer Hypoxie ließen sich nur bei den Tieren beobachten, die 1 Std. nach Gabe von 0,8 mg/kg Nicergolin getötet wurden. Dies sollen folgende Abbildungen verdeutlichen.

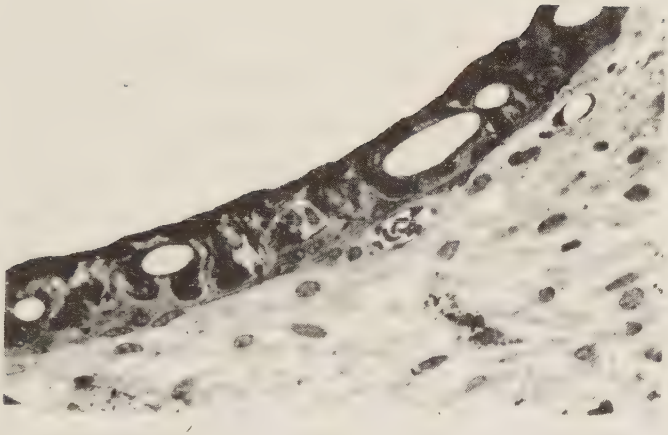


Abb. 7: Lichtmikroskopisches Bild der Stria vascularis

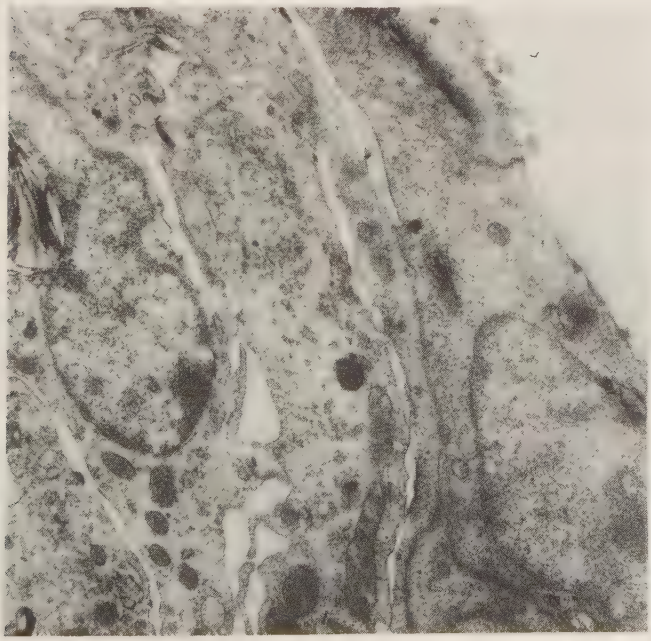


Abb. 8: EM - Bild von lat. Cochleawand 1 Std. nach

D) Diskussion

Die Wirkung von gefäßerweiternden Medikamenten auf die Hirnstrombahn ist bis heute experimentell und klinisch nicht eindeutig geklärt. So fehlt speziell an den Gefäßen des Innenohres - funktionell und morphologisch wie Hirngefäße - der Nachweis von α- und β-adrenergen Receptoren. Das statoakustiscne Organ erhält sein Blut aus der A. labyrinthi bzw. A. auditiva interna und damit aus der A. basilaris. Die distalen Abschnitte der Modiolusgefäße sollen über glatte Gefäßmuskulatur verfügen.(Ritter,1975,1978). Die sympathische Innervation ist in den peripliersten Abschnitten der Innenohrgefäße umstritten(Densert,1974,Spoendlin,1965,1967). Mit Nicergolin liegt eine spezifische α-Receptoren hemmende Substanz vor, die selektiv an den peripheren Gefäßen die Vasokonstriktiva hemmt und somit zu einer verbesserten Durchblutung der Peripherie führt.

Moretti et al.(1979) beschrieben eine α - blockierende Wirkung von Nicergolin, die stärker war als die der vergleichbaren Substanz Phentolamin. Darüber hinaus wiesen sie auf eine Stimulierung des oxydativen Metabolismus und der Muskelfunktion sowie eine geringe Senkung des systemischen Blutdrucks unter Narkose bei gleichzeitig starker gefäßdilatierender Wirkung hin. Sie beschrieben weiterhin Steigerungen der Durchblutung des Gehirns um 20 %, der Arteria carotis interna um 12 - 42 % und der Arteria carotis communis um 18 - 30 %.

Lievre et al. (1979) fanden an Hunden, daß Nicergolin in einer Dosiereung ab 25 µg/kg das durch Phenylephrin verminderte Minutenvolumen der A. vertebralis durch Herabsetzung des erhöhten lokalen Gefäßwiderstandes auf normales oder fast normales Niveau hebt.
Ergebnisse über die Wirkung von Nicergolin am Menschen zeigten einen anhaltenden Blutdruckabfall in einem Dosenbereich von 5 mg i.v. (Boismare,Lefrancois,1979) Weiterhin wurde neben dem α -blockierenden Effekt ein sekundärer α - stimulierender Effekt beschrieben, der eine Erhöhung des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens sowie eine Bradykardie verursachte.
Auch bei den an narkotisierten Hunden durchgeführten Versuchen war der α - blockierende Effekt zu beobachten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß die angewandte Dosierung von 0,42 mg/kg i.v. weit unterhalb der für Hundeversuche bekannten akut toxisch wirkenden Dosis von 15,9 mg/kg i.v. lag (Neumann,Leuschner,1979).
Der α - blockierende Effekt von Nicergolin äußerte sich in unseren Versuchen im Abfall des Druckes der Aorta ascendens um durchschnittlich 47 mm Hg sowie im Abfall des mittleren Aortendruckes um durchschnittlich 34 mm Hg. Auffällig ist, daß außerdem ein Abfall des Druckes im linken Ventrikel um durchschnittlich 34 mm Hg sowie eine durchschnittliche Abnahme von dp/dt um 1531 mm Hg/sec bei in allen Fällen gleichbleibendem enddiastolischen Druck des linken Ventrikels zu beobachten war.

Nach Morgenstern et al. (1970) bedeutet eine Abnahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel bei gleichbleibendem linksventrikularen enddiastolischen Druck eine Abnahme der ventrikularen Kontraktilität. Der Mechanismus der Kontraktilitatsabnahme ist bis heute nicht völlig geklart.

Klinische Untersuchungen berichten über die Wirksamkeit von Nicergolin (Sermion) im Hals - Nasen - Ohrenbereich, insbesondere bei Erkrankungen mit Symptomen wie Tinnitus, Schwindel oder Hypoakusis. Senechal et al. (1975), die eine Dosis von 15 - 20 mg/kg/die p.o. über einen Zeitraum von 1 - 4 Monaten applizierten, berichten über sehr gute bis gute Behandlungsergebnisse bei 18 von insgesamt 40 mit Nicergolin behandelten Patienten mit Tinnitus, Schwindel und Hypoakusis.

Pech et al. (1975) konnten bei annähernd gleicher Dosierung und gleichem Behandlungszeitraum sehr gute bis gute Ergebnisse bei 24 von 40 untersuchten Patienten mit den gleichen Symptomen beobachten.

Über eine Besserung der Schwindelsymptomatik berichteten Haguenauer et al.(1976) in 21 von 25 untersuchten Fällen mit obiger Dosierung.

Über eine Besserung der Tinnitussymptomatik berichteten

Modica et al. (1976) in 26 von 30 untersuchten Fällen sowie Brambilla et al. (1977), die eine prozentual steigende Besserung der Tinnitussymptomatik bei steigender Dosierung feststellen konnten.
Dauverchain et al. (1979) beobachteten in einer Untersuchung über Patienten mit chronischer vasculärer Insuffizienz und arteriellem Hochdruck neben einer Besserung der kardiovasculären Symptomatik auch eine positive Beeinflussung der Schwindelsymptomatik und der Ohrgeräusche.
Gadea, Camacho und Cebrian (1979) berichteten über Besserung von Schwindel nach Behandlung von Nicergolin. Von Interesse ist, daß sie auf Wirksamkeit der Substanz unabhängig von der Ursache der Erkrankung hinwiesen.
Bei diesen klinischen Untersuchungen fällt die Inhomogenität des Krankengutes auf. Auch fehlen randomisierte Doppel - Blind - Studien.
Diese eben beschriebene Inhomogenität des Patientengutes, das Fehlen einer rein auf pathologischen Veränderungen der Innenohrfunktion beruhenden Krankengruppe, der in der Literatur noch nicht vorhandene Vergleich dieser eben beschriebenen Gruppe mit einer normalen Kontrollgruppe sowie die fehlende eindeutige Signifikanz der klinischen Ergebnisse läßt eine Aussage in Bezug auf die positive Beeinflussung von auf Störungen der Innenohrfunktion beruhenden Erkrankungen zum heutigen Zeitpunkt fraglich erscheinen.

Man muß darauf hinweisen, daß die von den Autoren untersuchten Symptome nicht für Innenohrerkrankungen spezifische Symptome sind, sondern durch Veranderungen des kardiovasculären und des Atemsystems hervorgerufen werden können. Da die Wirksamkeit von Nicergolin am kardiovasculären System nachgewiesen ist, könnte die Verbesserung der untersuchten Symptome auf einer Verbesserung einer vorher bestehenden Kreislaufveränderung zurückzuführen sein. Weiterhin ist darauf hinzuweisen, daß die in den verschiedenen Untersuchungen angewandten Methoden zwar eine gute Dokumentation der erzielten Besserungen darstellen, jedoch keine Aussage über Veränderungen am Innenohr nach Applikation der Substanz zulassen.

Dies wurde von Aliprandi und Tantalo (1979) in einer Untersuchung zur Perzeptionstaubheit bestätigt, verbunden mit dem Hinweis einer potentiellen noch zu untersuchenden Wirkung von Nicergolin am Innenohr.

Bei unseren Messungen konnten wir nach Applikation von 0,5 - 1 mg/kg Nicergolin i.v. eine deutliche Atemdepression sowie einen parallel dazu auftretenden Abfall des DC - Potentials feststellen.

Bei den von uns durchgeführten Hundeversuchen war eine Erhöhung des endexpiratorischen pCO_2 alveolär zu objektivieren, innerhalb einer Dosis von 0,42 mg/kg i.v..

Der von uns durchgeführte Kreuzversuch zeigte - bei Ausschaltung der atemdepressiven Wirkung durch künstliche Sauerstoffbeatmung - ausnahmslos Konstanz des

DC_x - Potentials nach intravenöser Applikation der Substanz.

Die histologischen Versuche zeigten - verglichen mit der direkt am Innenohr wirkenden Substanz Etacrynsäure - keinerlei Veränderungen, die auf einen direkten Wirkmechanismus schließen lassen.

Die Versuche erlauben eine Aussage über den Funktionszustand des Innenohres. Es ist bekannt, daß Etacrynsäure bei einer Dosis von 60 mg/kg zu einem bleibenden O_2 - unabhängigen Abfall des DC - Potentials, zu einer Abnahme der Kaliumionenkonzentration sowie zu einem interstitiellen Ödem speziell in der Stria vascularis führt.

Die mit Nicergolin durchgeführten Versuche zeigen keinerlei solcher Veränderungen in einer Dosis von 0,25 - 0,5 mg/kg i.v., was darauf hinweist, daß ein direkter Wirkmechanismus von Nicergolin am Innenohr nicht anzunehmen ist. Bezüglich der therapeutischen Anwendung ist festzustellen, daß eine Indikation für Nicergolin mit dem Anspruch einer kausalen Beeinflussung (Vasodilatation, Beeinflussung der Ionentransportvorgänge durch selektive Blockade) am Innenohr nicht nachweisbar ist und vielmehr indirekt zustande kommt.

Die bei den ersten Meerschweinchenversuchen beobachtete Atemdepression bei einer Dosierung zwischen 0,5 und 1 mg/kg gab Anlaß, die Veränderungen am respiratorischen System zu objektivieren. In den Hundeversuchen war in allen untersuchten Fällen eine Erhöhung des endex-

piratorischen pCO_2 alveolär zu registrieren. Die durchschnittliche Erhöhung des pCO_2 alv. betrug 1,15 Vol % bei einer Dosierung von 0,42 mg/kg i.v..
Der in der Literatur häufig als Vergleichssubstanz herangezogene α - Blocker Phentolamin zeigt keine Erhöhung des endexpiratorischen pCO_2 nach intravenöser Injektion. Eine Indikation bei Innenohrerkrankungen ist nicht bekannt.
Iliff und Du Boulay (1979)untersuchten bei 13 Patienten den pCO_2 arteriell nach Applikation von 2 mg Nicergolin i.v. pro Patient. Sie entdeckten keinerlei Erhöhung des pCO_2 bei o.g. Dosierung. Bezüglich dieser Untersuchung ist festzustellen, daß Iliff und Du Boulay Dosen applizierten, die weit unterhalb von den von uns angewandten Dosen liegen. Der fehlende " pCO_2 - Effekt " ist wahrscheinlich dosisabhängig.
In den letzten Jahren machten Shea et al.(1980) bei Patienten mit Morbus Menière den Versuch einer Inhalationstherapie aus 95 % O_2 und 5 % CO_2. Die Dauer der Inhalation betrug 30 Minuten. Es ist bekannt, daß der von einer CO_2 - Anreicherung ausgehende Reiz der wichtigste Regulator der Gehirndurchblutung ist, von der die Durchblutung des Innenohres ebenfalls abhängt. Diese Beobachtungen wurden durch Shea et al. selbst ergänzt, die in einer anderen Untersuchung an 52 Patienten feststellten, daß die alleinige Therapie mit Urographin zu keinem wesentlichen Erfolg bei der Behandlung des plötzlichen Hörverlustes

führten, die Kombination von Urographin und " CO_2 - Inhalationstherapie " jedoch positive Ergebnisse zeigte. Bei 91 % der behandelten Patienten trat eine Besserung des Hörvermögens nach dieser eben beschriebenen Kombinationstherapie ein.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß eine Reihe von Beobachtungen für den diskutierten " pCO_2 - Mechanismus " bezüglich der Wirkungsweise von Nicergolin sprechen:

1. Die von uns untersuchten für die Innenohrfunktion representativen Parameter zeigten keine Veränderungen, die für einen direkten Wirkungsmechanismus sprechen. Sauerstoffbeatmung hebt den Potentialabfall auf.
2. Bei den Hundeversuchen wurde eine Erhöhung des endexpiratorischen pCO_2 alv. festgestellt.
3. Tinnitus, Schwindel und Schallempfindungsschwerhörigkeiten zeigten eine Besserung nach Verabreichung von Nicergolin in klinischen Tests, die jedoch nicht in einer Doppel - Blind - Studie vorliegen.
4. Shea et al. stellten eine Besserung von Innenohrsymptomen nach " externer CO_2 - Anreicherung " fest, dieses kann eine mögliche indirekte Wirkung auch bei Nicergolin erklären.

Alle eben aufgeführten Punkte lassen eine direkte Wirkung von Nicergolin am Innenohr fraglich erscheinen. Dem zu diskutierenden Therapieansatz über den festgestellten

pCO_2 - Mechanismus steht die wesentlich bessere Steuerbarkeit der von Shea et al. beschriebenen Inhalationstherapie gegenüber.

E) Zusammenfassung

Nicergolin (Sermion) wird klinisch zur Behandlung von Innenohrerkrankungen (Tinnitus aureum, vestibulärer Schwindel, akuter Hörverlust) empfohlen.
In einer experimentellen Studie wurde die Wirkung dieses α - Receptorenblockers auf das DC - Potential überprüft und gleichzeitig der Einfluß einer Steigerung der Hirndurchblutung auf das Innenohr analysiert.
Nicergolin senkt in einer Dosis von 0,1 - 1 mg/kg i.v. dosisabhängig das endocochleäre Potential beim Meerschweinchen. Gleichzeitig kann man eine Atmungsänderung und eine verstärkte Blutungsneigung beobachten.
Beim Hund tritt nach 0,42 mg/kg i.v. eine Atemdepression mit nachfolgendem Anstieg des pCO_2 alv. auf. Gleichzeitig registriert man eine Abnahme des linksventrikulären Druckes, des mittleren Aortendruckes und der linksventrikularen Druckanstiegsgeschwindigkeit $dp/dt_{max.}$.
Der linksventrikulare enddiastolische Druck bleibt dabei unverändert. Nicergolin wirkt daher auf die Kontraktibilität des Herzens. Injiziert man Nicergolin während Sauerstoffbeatmung beim Meerschweinchen, so fehlt die Senkung des endocochleären DC - Potentials, während Etacrynsäure unter gleichen Bedingungen unverändert zu einem Abfall des Potentials führt. Es wird geschlossen, daß Nicergolin nur indirekt über eine Beeinflussung der Atmung mit folgendem pCO_2 Anstieg auf das Innenohr wirkt und daß spezifische Effekte am Innenohr nicht nachweisbar sind.

F) Literaturverzeichnis

1. Aliprandi, G., Tantalo, V.: Physiopathologie des Innenohres und Therapie der Perzeptionstaubheit
Drug Research 29(II)1203-1316(1979)

2. Arnold, W., Morgenstern, C., Thorn, L., Schinko, I.: Morphologische und funktionelle Veränderungen am Innenohr nach Vergiftung mit Etacrynsäure und Atoxyl
Arch. Oto-Rhino-Laryng.218,179-190 (1978)

3. Boismare, F., Lefrancois,J.: Hämodynamische Wirkungen von Nicergolin beim Menschen in Ruhe und Bewegung
Drug Research 29(II)1203-1316(1979)

4. Dauverchain, J.: Bedeutung von Nicergolin bei der symptomatischen Behandlung des arteriellen Hochdrucks und der chronischen zerebrovasculären Insuffizienz/ Studie an 359 Beobachtungen
Drug Research 29(II)1203-1316(1979)

5. Densert, O.: Adrenergic innervation in the rabbit cochlea
Acta-oto-laryng.(Stockh.)78(1974)345

6. Densert, O., Flock, A.: An electron-microscopic study of adrenergic innervation in the cochlea
Acta-oto-laryng.(Stockh.)77(1974)185

7. Gadea, M.O., Camacho, A.R., Cebrian, F.A.: Aplicacion de nicergolina en patologia de oido interno
Acta Otorrhinolaring.Esp.30:57-64 1979

8. Haguenauer, J.-P., Jakubowicz, B., Vautel, J.M.: Die Anwendung von Nicergolin bei der Behandlung von Gleichgewichtsstörungen
Lyon Mediter. Med.(1976),12,S 5-8

9. Iliff, L.D., Du Boulay, G.H., Marshall, J.: Wirkung von Nicergolin auf die Gehirndurchblutung
Drug Research 29(II) 1203-1316(1979)

10. Knocke: Leitfaden der histologischen Technik
Gustav - Fischer Verlag

11. Lievre, M., Ollagnier, M., Faucon, G.: Einfluß auf die zerebrale Durchblutung und - sympatholytische Eigenschaften von Nicergolin
Drug Research 29(II) 1203-1316(1979)

12. Modica, V., Rispoli, G.: Klinische Anwendung von Sermion bei Innenohrerkrankungen
Atti Della Accademia Medica Lombarda
Vol 31 (1976)

13. Moretti, A., Arcari, G., Pegrassi, L.: Übersicht über pharmakologische Studien mit Nicergolin
Drug Research 29(II)1203-1316 (1979)

14. Morgenstern, C., Arnold, G., Höljes, U., Lochner, W.: Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen
Pflügers Arch. 315,173 (1970)

15. Neumann, B.W., Leuschner, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verträglichkeit von Nicergolin
Drug Research 29(II) 1203-1316(1979)

16. Ritter, K.: Angioarchitektonik der Gefäßstrombahn der Cochlea
Arch.-Oto-Rhino-Laryng.210(1975)266

17. Ritter, K.: Die Gefäße des Innenohres
Arch.-Oto-Rhino-Laryng.219(1978)115

18. Sellick, P.M., Johnstone, B.M.: Production and role of inner ear fluid
Prog.Neurobiol. 5,337-362

19. Senechal, G., Muler, H.: Untersuchungen mit einem neuen Adrenolytikum (Nicergolin) in der Otorhinolaryngologie
Cahiers d'O.R.L. T.: 10, No. 8 S 729-733 (1975)

20. Shea, J.J.: Hypaque treatment of sudden hearing loss
Sixth Shambaugh/Third Shea International Workshop March 1980

21. Shea, J.J.: Vasodilatator Treatment
Sixth Shambaugh/Third Shea International Workshop March 1980

22. Spoendlin, H., Lichtensteiger, W.: Die adrenerge Innervation des Labyrinthes
Pract.Oto-Rhino-Laryng.(Basel) 27 (1965) 371

23. Spoendlin, H., Lichtensteiger, W.: The sympathic nerve supply to the inner ear
Arch.klin.exp.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk.189 (1967) 346

Mein Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Claus Morgenstern, für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof.Dr. med.Gunther Arnold (Direktor des Institutes für Experimentelle Chirurgie), der uns die Versuche am narkotisierten Hund in seinem Institut ermöglichte.

Auch danke ich Frau Rosemarie Seeck, die mich bei der Durchführung der Versuche unterstützte.

G) Lebenslauf

Am 16. Mai 1956 wurde ich, Rainer Laskawi als Sohn des Technischen Angestellten Hermann Laskawi und seiner Ehefrau Henriette Laskawi, geb. Büscher, in Dinslaken geboren.

Von 1963 bis 1966 besuchte ich die ersten vier Klassen der Marien - Schule in Dinslaken Lohberg.

Danach wechselte ich zum Städt. neusprachlichen Theodor - Heuss - Gymnasium Dinslaken, an dem ich am 2. Juni 1975 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf. Im Herbst 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im Herbst 1980 den II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Ich beabsichtige im Herbst 1981 den III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung zu absolvieren.